THESIS

MUNICH

1968

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON ATROPIN UND N-BUTYL-SCOPOLAMIN (BUSCOPAN) AUF DIE STIMULIERTE MAGENSEKRETION

Tierexperimentelle Studien an SHAY-Ratten

KARIN BLUM

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0093

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. F. HOLLE

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON ATROPIN UND N-BUTYL-SCOPOLAMIN (BUSCOPAN) AUF DIE STIMULIERTE MAGENSEKRETION

Tierexperimentelle Studien an SHAY-Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

KARIN BLUM

aus Darmstadt

München 1968

LEIDIG-Druck, 8 München 2, Dachauerstr. 46/I, Tel. 592124

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. R. F. LICK
Mitberichterstatter:	Professor Dr. F. HOLLE
Dekan:	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 2. April 1968

Meinen Eltern

in herzlicher Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	7
II.	Geschichtliche Betrachtungen	9
	A: zur Magenchirurgie	9
	B: zur Magenphysiologie	10
	C: zu Atropin und Scopolamin	11
III.	Grundzüge der Physiologie der Magensekretion	12
	A: Interdigestive Sekretion	12
	B: Digestive Sekretion	12
	1) cephalische Phase	12
	2) gastrische Phase	13
	3) intestinale Phase	14
IV.	Material und Methodik	16
V.	Ergebnisse	18
	1) zu Tab. 1 bis 17 - Versuche	19
	2) zu Tab. 18 - Zusammenstellung der Mittelwerte	23
	3) zu Tab. 19 bis 22	28
	a) Legende	
	b) Volumen	28
	c) Pepsin	28
	d) Säure	28
	4) zu Tab. 23	
	s_D - Werte (Formel 1)	28
	5) zu Tab. 24	
	t-Werte (Formel 1)	29
	6) zu Tab. 25	
	s_D - Werte (Formel 2)	30
	7) zu Tab. 26	
	t-Werte (Formel 2)	31

		Seite
VI.	Besprechung	33
VII.	Zusammenfassung	37
VIII.	Tabellarisches Material und graphische Darstellungen	38
IX.	Literaturverzeichnis	61

EINLEITUNG

Die Entwicklung der modernen Magenchirurgie hat sich zum Ziel gesetzt, aufbauend auf den Ergebnissen der angewandten Magenphysiologie, die mehr oder weniger verstümmelnden großen Resektionen durch form- und funktionsgerechte Operationen zu ersetzen. Im Hinblick auf die Heilung der Geschwürskrankheit gilt es, die ulcerogenen Noxen auszuschalten und die physiologischen Hemm-Mechanismen zu erhalten.

Um in diesem Sinn operieren zu können, ist die genaue Kenntnis der Magenphysiologie Voraussetzung. Die getrennte Erfassung der einzelnen Phasen der Magensekretion ist notwendig, um Abweichungen vom Normalverhalten gezielt korrigieren zu können. Die praeoperative Analyse der sekretorischen Funktion des Magens ist die Basis der therapeutisch-operativen Bemühungen (F. HOLLE und W. HART 1965).

In diesem Zusammenhang gewinnt das Magenantrum wieder an gesteigertem Interesse, denn es verfügt sowohl über stimulatorische als auch über inhibitorische Mechanismen, die teils neural und teils humoral vermittelt werden. Diese Reaktionen haben noch zusätzliches postoperatives Interesse zur Prüfung des Operationserfolges.

In letzter Zeit hat die Untersuchung bestimmter Pharmaka bezüglich ihrer Wirkung auf die Magensekretion neue Aspekte eröffnet, die für die form- und funktionsgerechte Operation von grundlegender Bedeutung sind. So wurde die Wirkung des Atropin auf die gastrische Phase der Magensekretion des Menschen von W. HART 1966 und auf die stimulierte Magensekretion der Ratte von R.F. LICK und Mitarb. 1967 untersucht.

Atropin verfügt im Grundsätzlichen über zwei verschiedene Wirkungsmechanismen. Es blockiert einmal selektiv die Wirkung des am parasympathischen Nervenende freigesetzten oder injizierten Acetylcholin auf das Erfolgsorgan, da es eine hohe Affinität zum Rezeptor besitzt, ohne ihn jedoch zu erregen. Im Gegensatz dazu werden cholinerge Übertragungen in Ganglien und motorischen Endplatten von Atropin in den üblichen Dosierungen nicht beeinflußt (G. KUSCHINSKY und H. LÜLLMANN 1966).

Ähnlich wie Atropin wirkt auch Scopolamin, sein synthetisches Derivat n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) jedoch zählt zu den sogenannten Ganglienblockern (H. WICK 1951). Das bedeutet, daß es nicht wie Atropin die Wirkung des Acetylcholin am parasympathischen Nervenende aufhebt, sondern

die cholinerge Übertragung in den Ganglien blockiert. Es erschien darum von Interesse, seine Wirkung auf die Magensekretion mit der des Atropin zu vergleichen, um dadurch möglicherweise neue Aufschlüsse über die Mechanismen der Stimulation und Inhibition der Magensekretion zu gewinnen.

Dazu wurde anhand von Versuchen mit 267 SHAY-Ratten die Hemmung der stimulierten Magensekretion in Bezug auf

Volumen
Pepsin
Säure

bestimmt.
Diese wurden wiederum getrennt in

reine Stimulierung
Stimulierung + Atropin
Stimulierung + n-Butyl-Scopolamin (Buscopan).

GESCHICHTLICHE BETRACHTUNGEN

A: ZUR MAGENCHIRURGIE

Lange Zeit galten Magen-Darmwunden als schwer heilend, in den meisten Fällen sogar als tödlich. Erst im 16. Jahrhundert bewiesen Beobachtungen von Spontanheilungen, daß diese Annahme falsch war.

Die erste glaubwürdige Mitteilung über einen erfolgreichen operativen Eingriff am Magen stammt aus dem 17. Jahrhundert aus Königsberg (R.F. LICK und D. BALSER 1967).

Als den eigentlichen Beginn der modernen Magenchirurgie kann man jedoch die erste erfolgreiche Magenresektion mit Gastroduodenostomie durch Th. BILLROTH 1881 bezeichnen. Die Hauptindikation für diese Operation war das kleine stenosierende Pylorus-Antrumkarzinom, denn Mißerfolge waren noch relativ häufig, und nicht das einfache Ulcus.

Trotzdem beginnt die operative Behandlung des Gastroduodenalulcus im gleichen Jahr mit der ersten Ulcusresektion durch L. RYDYGIER und der ersten Gastroenterostomie 1884. Es dauerte jedoch noch fast bis in die vierziger Jahre dieses Jahrhunderts, bis sich die resezierenden Verfahren zur Behandlung des Ulcusleidens überall durchgesetzt hatten.

Bald danach wurde jedoch die Berechtigung der klassischen Resektionsverfahren zur Behandlung des gutartigen Ulcus angezweifelt. Mit der Empfehlung der Vagotomie durch L.R. DRAGSTEDT und F.M. OWENS 1943 begann eine neue Ära der Ulcuschirurgie. Die Vagotomie war in Europa schon früher in der Ulcuschirurgie angewandt worden. E. BIRCHER berichtet bereits 1931 über Erfahrungen mit 150 vagotomierten Patienten.

Die Kombination der Vagotomie mit Gastrojejunostomie oder Pyloroplastik war ein weiterer Fortschritt. Zur weiteren Verbreitung der Vagotomie hat die Einführung der sogenannten selektiven Vagotomie geführt, wobei nur der Magen und nicht auch die anderen Bauchorgane vagal denerviert werden.

In neuester Zeit wird die Technik der proximalen selektiven Vagotomie empfohlen, da man bemüht ist, das Antrum mit seinen Stimulations- und Hemm-Mechanismen nicht zu beeinflussen (F. HOLLE und W. HART 1967)

B: ZUR MAGENPHYSIOLOGIE

Schon vor mehr als 200 Jahren begann man, die Magensekretion experimentell zu untersuchen. In der Mitte des 18. Jahrhunderts führte R.A.F. REAUMUR perforierte Metallröhrchen in den Magen eines gezähmten Vogels ein, die dieser nach einer Weile wieder erbrach. So stellte er fest, daß der Magensaft ohne mechanische Einwirkung die Speisen zersetzt, und konnte auch reinen Magensaft gewinnen.

L. SPALLANZANI führte dann mit nach REAUMUR's Methode gewonnenem Magensaft Verdauungsversuche auch außerhalb des Magens durch, wobei er Magensaft verschiedener Tiergattungen verwandte, um die Gefahr falscher Schlußfolgerungen zu vermeiden.

Die Untersuchung der einzelnen Bestandteile des Magensaftes schloß sich daran an. 1823 erkannte W. PROUT die Salzsäure als Ursache des sauren Charakters des Magensaftes. Ihre Rolle als Aktivator des Pepsin, des verdauenden Prinzips, erkannte Th. SCHWANN 1836. Das Pepsin selbst war 2 Jahre vorher von J.N. EBERLE, einem Doktoranden in Würzburg, entdeckt worden, während es erst fast 100 Jahre später J.H. NORTHROP gelang, das Ferment in kristalliner Form darzustellen.

Ebenso, wie es lange Zeit dauerte, bis experimentell die Bestandteile des Magensaftes differenziert und analysiert werden konnten, wurden auch lange die verschiedensten Meinungen über Anregung und Ursache der Magensekretion vertreten.

Die Rolle des Nervus vagus als die des sekretionsfördernden Nerven konnte bereits von I.P. PAVLOV 1889 durch seine Scheinfütterungsversuche bewiesen werden.

Daß neben diesem Nerven noch andere Faktoren nicht neuraler Art die Magensekretion stimulieren, ergaben zahlreiche Untersuchungen, in erster Linie am denervierten Pouch. Aufgrund vieler Versuche kam J.S. EDKINS 1905 zu dem Schluß, daß im Antrum ein Hormon, das er Gastrin nannte, gebildet werden muß, das auf dem Blutweg die Magensekretion stimuliert.

Es dauerte jedoch noch fast 60 Jahre, bis die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung durch die Aufklärung der Struktur dieser Substanz durch R.A. GREGORY und Mitarb. 1964 bestätigt werden konnte. Die Reindarstellung menschlichen Gastrins gelang R.A. GREGORY und H. TRACY 1966.

Damit war gleichzeitig der langjährig vermuteten Identität von Histamin und Gastrin das Gegenteil erwiesen, wenn sich auch beide Substanzen im Sinne einer superadditiven Wirkung ergänzen (L.S. STAVNEY und Mitarb. 1964).

C: ZU ATROPIN UND SCOPOLAMIN

In ECHET-ATON, jener unglücklichen Traumstadt des ägyptischen Königs AMENOPHIS IV. (Echnaton) aus dem 14. Jahrhundert v. Chr. taucht bereits aus dem Dunkel der frühen Medizingeschichte eine Droge auf, die in der Folge eine außergewöhnliche, kaum abzuschätzende Bedeutung erlangte. Erst die neuere Zeit enträtselte das Geheimnis dieser berauschend und betäubend wirkenden Pflanze, die man MANDRAGORA oder ALRAUNE nannte.

Besonders während des Mittelalters war sie als Betäubungsmittel bei Operationen beliebt, aber auch verdammt wegen ihrer unkontrollierbaren Giftwirkung. Unsere Zeit entdeckte nun daraus die beiden Wirkstoffe Atropin und Scopolamin.

In dem PAPYRUS EBERS erscheint auch eine der Mandragora aufs engste verwandte HYOSCYAMOS oder ägyptisches BILSENKRAUT genannte Pflanze, ebenfalls etwa um 1500 v. Chr., in der die Chemiker unserer Tage wiederum das Scopolamin entdeckten (J. THORWALD 1962).

Unter Kenntnis dieser Pflanzenstoffe erkannte man damals bereits, daß sie auf das "Feuer im Magen" mildernd wirken (Babylonier).

Die Rätselhaftigkeit des Hyoscyamos ist insofern interessant, als er im "THESAURUM SANITATIS" von 1719 als Gift geführt wird.

Seit über 60 Jahren wird heute Atropin zur Behandlung der Hyperacidität wie auch spastischer Schmerzzustände beim Gastroduodenalulcus verwandt

GRUNDZÜGE DER PHYSIOLOGIE DER MAGENSEKRETION

Die Einteilung der Magensekretion in verschiedene Phasen ergibt folgende Gliederung:

A: Die interdigestive, nicht stimulierte Nüchternsekretion

B: Die digestive oder stimulierte Sekretion

Diese wird wiederum eingeteilt in

1) cephalische Phase
2) gastrische Phase
3) intestinale Phase

A: INTERDIGESTIVE SEKRETION

Im Gegensatz zu der lange vertretenen Meinung, daß der ruhende Magen keine Säure, sondern nur Schleim sezerniert (H. REIN und M. SCHNEIDER 1960) vertritt man heute die Auffassung, daß auch im nüchternen, nicht stimulierten Magen eine - wenn auch geringere - Säuresekretion stattfindet (W. HART und R.F. LICK 1963). Diese Sekretion kann jedoch unter pathologischen Bedingungen, insbesondere beim Ulcus duodeni, ganz erheblich gesteigert sein.

B: DIGESTIVE SEKRETION

1) cephalische Phase

In dieser Phase wirken Einflüsse und Erregungen verschiedener Herkünfte auf die Motilität und Sekretion des Magens. In diesem Stadium erfolgt die Sekretion reflektorisch, wobei Impulse von verschiedenen Sinnesorganen über die Hirnrinde und von hier über die beiden Nervi vagi das sekretionsfähige Drüsenparenchym erreichen.

Aus den Erfahrungen nach doppelseitiger Vagotomie, nach der diese Phase der Magensekretion fehlt, hat sich gezeigt, daß die Sekretion des soge-

nannten "Appetitsaftes" nicht unbedingt für die Verdauung erforderlich ist.

Hier muß auch noch erwähnt werden, daß die durch die Hypoglykaemie induzierte Stimulation der Magensekretion (nach vorheriger kurzzeitiger Reduktion) nach doppelseitiger Vagotomie reduziert ist (H.W. DAVENPORT 1966).

Schon kurz nach seiner Entdeckung wurde diese Wirkung des Insulins auf den Magen festgestellt wobei sich jedoch durch spätere Untersuchungen zeigte, daß diese Stimulation der Magensekretion nicht direkt an die chemische Struktur des Insulins, sondern an die durch es hervorgerufenen Hypoglykaemie die unter Werte von 50 mg% des Blutzuckerserumspiegels sinken muß, und an die beiden intakten Nervi vagi gebunden ist.

2) gastrische Phase

In dieser Phase führen die im Magen befindlichen Speisen wiederum zu einer stärkeren Sekretion die durch lokale und vagale Reflexe, ausgelöst durch die Dehnung und durch das Hormon Gastrin aus der Pylorusschleimhaut vermittelt wird (H.W. DAVENPORT 1966).

Ein völlig denervierter Fundus-Pouch zeigt eine gesteigerte Sekretion sobald Nahrungsbestandteile mit der Antrumschleimhaut in Kontakt kommen oder dieses gedehnt wird. Das gleiche Ergebnis erhält man, wenn das Antrum vom übrigen Magen abgetrennt wird intravenöse Injektion von Nahrungsbestandteilen steigert die Sekretion nicht so kann also der humorale Einfluß nicht durch ins Blut resorbierte Substanzen, sondern nur durch ein Hormon aus der Antrumschleimhaut ohne Beteiligung des Nervus vagus ausgeübt werden (H.W. DAVENPORT 1966).

Obwohl aus einem vagal denervierten Antrum-Pouch Gastrin freigesetzt werden kann, die Innervation also nicht unbedingt erforderlich ist wirkt der Nervus vagus auf die Gastrinfreisetzung im Sinne einer Hemmung ein (W. HART 1966) Die Gastrinfreisetzung wird zusätzlich zu ihrer Abhängigkeit von der vagalen Innervation des Antrum und den lokal direkt wirkenden Reizen noch von der aktuellen Acidität an der Antrumschleimhaut reguliert. Das bedeutet eine Reduktion der Gastrinfreisetzung bei zunehmender H^+-Ionenkonzentration.

In dieser Phase der Magensekretion werden neben Salzsäure auch Pepsin

und Kathepsin sezerniert. Der erreichte pH-Wert von 5 bis maximal 1,5 ist für die Wirkung dieser Enzyme notwendig. Läßt sich die Säurekonzentration auch im vagotomierten Magen in diesem Bereich halten, so ist das ideal, da sich dann Säurestimulation und Säurehemmung im Gleichgewicht befinden (F. HOLLE und W. HART 1967).

Die starke Wirkung des Histamins auf den Magen, von L. POPIELSKI 1919 entdeckt, beweist, daß diese Substanz auf die Parietalzellen direkt stimulierend wirkt. Versuche mit HEIDENHAIN-Pouches, Vagotomie oder verpflanzter Magenschleimhaut beweisen, daß die Wirkung des Histamin nicht an das Vorhandensein von Acetylcholin, durch den Vagotonus freigesetzt, gebunden ist; andererseits wirkt Acetylcholin sensibilisierend für Histamin auf die Belegzellen.

A.W. KAY fixierte 1953 die erhöhte Histaminwirkung und bestimmte die Höchstdosis mit 4 mal 0,10 mg/10 kg KG.

Zu vorliegender Arbeit zählt die sekretionsstimulierende Wirkung des Histamin als Vasodilatator bzw. säurestimulierende Substanz, gegensätzlich zur Insulinhypoglykaemie, die die Durchblutung des Magenkorpus um 60 % heraufsetzt, jedoch die des Antrum nicht verändert (J. RUDICK und J.S.F. HUTCHISON 1964).

Insbesondere wäre noch zu erwähnen, daß nach Untersuchungen von W. HART 1966 die Nüchternsekretion im Magen durch die Gastrinausschüttung stimuliert wird, nach Vagotomie jedoch, wenn die Rami antrales nervi vagi geschont werden, tritt eine Hemmung der Gastrinausschüttung und damit der Magensekretion auf.

3) intestinale Phase

In dieser Phase wird die Magensekretion erneut angeregt, und zwar beim Übertritt des Speisebreis in das Duodenum, wobei die Sekretion etwas mehr als 10 % der Gesamtsekretion beträgt. Die Sekretion dieser Phase kann experimentell auch durch Einbringen von Nahrung, Protein, seinen Verdauungsprodukten, Milch oder sogar Wasser stimuliert werden; Säure im Jejunum stellt ebenfalls ein starkes Stimulans dar. Die Stimulation erfolgt auf humoralem Weg, wie aus Versuchen an Hunden mit Antrektomie und vagal völlig denerviertem Pouch gezeigt werden kann (H.W. DAVENPORT 1966).

Wichtig ist, daß in dieser Phase sowohl die HCl- wie auch die Fermentproduktion und damit die Verdauungskraft des Magensaftes gesteigert wird.

Bei Anwesenheit von Fett im Duodenum wird ein noch nicht analysierter Stoff gebildet, das Enterogastron, das auf dem Blutweg die Magenmotorik hemmt. Gleichzeitig wird die Sekretion stillgelegt.

Ähnlich wie bei der Speichelsekretion ergibt sich bei normaler Magensekretion eine weitgehende Anpassung der Menge und Zusammensetzung des Magensaftes an die Beschaffenheit der Nahrung. Diese Anpassung ist jedoch weit vollkommener im Verlauf der ersten reflektorischen (cephalischen) Sekretionsphase als in der zweiten chemischen (gastrischen).

Eine der erstaunlichsten allgemeinbiologischen Tatsachen ist die Abscheidung einer 1/10-normalen Salzsäurelösung, die ja eigentlich Leben vernichten kann, aus lebenden Zellen. Anzunehmen ist, daß die Konzentration im fertigen Magensaft niedriger ist als an der Sekretionsstelle selbst.

Schon seit langer Zeit ist bekannt, daß die Partien der Magenschleimhaut, welche die Salzsäure sezernieren, im Fundus- und Corpusteil des Magens lokalisiert sind.

Im allgemeinen ist auch bekannt, daß die HCl-Bildung im Magen durch Histamin gesteigert wird, ebenso, daß in der Zeit der Abgabe von H^+-Ionen in das Lumen der Canaliculi eine entsprechende Menge Alkali an das Blut abgegeben wird und die Konzentrierung der H^+-Ionen an der Zelloberfläche, nicht in ihnen selbst, stattfindet (R.E. DAVIES 1951).

Die Tagesmenge des Magensaftes beträgt bei normaler Nahrung 1,5 bis 2,5 Liter.

MATERIAL UND METHODIK

Für diese Arbeit wurden 267 weibliche SPRAGUE-DAWLEY-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 200 g verwandt. Insgesamt wurden 28 identische Versuche zumeist in Gruppen von je 10 Ratten durchgeführt. Zur rechnerischen Auswertung wurden 17 Versuche herangezogen, 11 Versuche wurden ausgeschieden, da sie zur Bewertungsermittlung ohne Bedeutung waren.

Die Magensaftgewinnung erfolgte mit der Pylorus-Ligatur, wie sie von H. SHAY und Mitarb. 1945 und 1954 angegeben worden war.

Die Nahrungskarenzzeit, bei mäßiger Wasserzufuhr und in Einzelboxen gehalten, betrug 24 Stunden. Die Tiere wurden darauffolgend bei

1 ml 10%iger Urethan-Lösung/100 g KG

in Narkose versetzt, laparatomiert und der Pylorus - unter Schonung der pancreatico-duodenalen und gastro-epiploischen Gefäße - mit Seide ligiert.

Mit anderen Autoren übereinstimmend, erwiesen sich die Voruntersuchungen in einer Sammelperiode am günstigsten bei einer Zeitbemessung von 6 Stunden (R. LAMBERT 1965). Dadurch konnten meßbare Sekretionsmengen gewonnen werden, bevor Blutungen aus Schleimhauterosionen die Aciditätsmessungen störten.

Mit dem Fristablauf von 6 Stunden (nach Ligatur des Pylorus) wurden die Tiere durch eine Überdosis von Aether getötet, der Magen nach Ligatur der Cardia in toto herausgenommen und abgespült. Durch eine kleine Stichincision an der großen Kurvatur konnte das gesammelte Sekret ohne Blutbeimengung in graduierte Meßzylinder entleert werden. Die Parameter der Magensaftsekretion

Volumen, mval HCl, Pepsineinheiten

wurden nach den üblichen Methoden bestimmt und in den Abbildungen in absoluten Mengeneinheiten (Mittelwerte) pro 6 Stunden angegeben.

Neben der Ermittlung der Basalsekretion erfolgte die Bestimmung der Magensekretion nach verschiedenen Stimulantien:

Histamin-dihydrochlorid	(10 mg/kg s.c.)
Prostigmin	(0,625 mg/kg s.c.)
Alt-Insulin	(3,5 E/kg s.c.)
Tetrapeptid	(37,5 E/kg s.c.)

Die gleichen Versuche wurden unter

Atropinblockade (5 mg/kg s.c.)

vorgenommen.

Zur statistischen Überprüfung der Mittelwertdifferenzen bezüglich der HCl-Sekretion (mval HCl/6 h) verwendeten wir den

t-Verteilungstest nach STUDENT.

Das 3-σ-Äquivalent für den mittleren Fehler des Mittelwertes wurde zur Feststellung des jeweiligen t-Wertes aus der Tabelle von H. HOSEMANN (1949) entnommen. Demnach ist die Differenz zwischen zwei Mittelwerten mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % nur dann statistisch gesichert, wenn der errechnete t-Wert gleich oder größer ist als der in der Tabelle (H. HOSEMANN 1949) für die entsprechende Versuchsanzahl nachschlagbare.

Unter den gleichen Voraussetzungen des bisher Dargestellten wurde

n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) (100 mg/kg s.c.)

in der Versuchsreihe verwandt.

ERGEBNISSE

Die in den Tabellen 1 - 18 ausgewiesenen rechnerischen Werte wurden wie folgt ermittelt:

Mittelwert $$M = \frac{\Sigma x}{n}$$

Standardabweichung $$s_x = \sqrt{\frac{\Sigma (x-M)^2}{n}}$$

mittlerer Fehler von M $$s_M = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

x bedeutet Einzelwert

n Anzahl der Einzelwerte
Summe

Diese Formeln wurden entnommen aus:

H. HOSEMANN (1949), G. SCHNEIDER (1961), A. LINDER (1964) und O.W. HASELOFF und H.J. HOFFMANN (1965).

In den Tabellen 23 und 25 sind die s_D-Werte zwischen

1 : 2; 1 : 3; 1 : 4 ..... 1 : 17

2 : 3; 2 : 4; 2 : 5 ..... 2 : 17

3 : 4; 3 : 5; 3 : 6 ..... 3 : 17 usw. bis

16 : 17 enthalten.

In den Tabellen 24 und 26 sind die t-Werte in gleicher Folge wie die s_D-Werte in den Tabellen 23 und 25 enthalten.

Die Werte wurden nach folgenden Formeln ermittelt

$$s_D = \sqrt{\frac{s_a^2}{n_a} + \frac{s_b^2}{n_b}}$$

$$s_D = \sqrt{s^2 \left(\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b} \right)}$$

wobei $s^2 = \frac{n_a s_a^2 + n_b s_b^2}{n_a + n_b - 2}$ ist.

$$t_D = \frac{M_a - M_b}{s_D}$$

Diese Formeln wurden [illegible] genommen. Die rechnerische Ermittlung wurde [illegible] genommen.

zu Tab. 1:

Versuch: Die Basalsekretion ergibt einen
Mittelwert von [illegible] $\cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von [illegible]
und einen
mittleren Fehler von M von [illegible]
bei 19 Versuchstieren.

zu Tab. 2:

Versuch: Bei Histaminstimulation ergibt sich ein
Mittelwert von [illegible] $\cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 72,03
und ein
mittlerer Fehler von M von 18,66
bei 15 Versuchstieren.

zu Tab. 3:

Versuch: Bei Prostigminstimulation ergibt sich ein
Mittelwert von 169,65 · 10^{-3} mval HCl,
eine Standardabweichung von 14,50
und ein
mittlerer Fehler von M von 7,37
bei 3 Versuchstieren.

zu Tab. 4:

Versuch: Bei Insulinstimulation ergibt sich ein
Mittelwert von 156,19 · 10^{-3} mval HCl,
eine Standardabweichung von 120,56
und ein
mittlerer Fehler von M von 38,13
bei 10 Versuchstieren.

zu Tab. 5:

Versuch: Bei Tetrapeptidstimulation ergibt sich ein
Mittelwert von 94,97 10^{-3} mval HCl
eine Standardabweichung von 98,29
und ein
mittlerer Fehler von M von 34,75
bei 8 Versuchstieren.

zu Tab. 6:

Versuch: Bei Gastrinstimulation ergibt sich ein
Mittelwert von 421,35 · 10^{-3} mval HCl,
eine Standardabweichung von 252,32
und ein
mittlerer Fehler von M von 79,79
bei 10 Versuchstieren.

zu Tab. 7:

Versuch: Die Basalsekretion unter Atropinblockade ergibt einen
Mittelwert von $26,28 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 11,30
und einen
mittleren Fehler von M von 4.0
bei 8 Versuchstieren.

zu Tab. 8:

Versuch: Die Histaminstimulation unter Atropinblockade ergibt einen
Mittelwert von $89,47 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 23,98
und einen
mittleren Fehler von M von 13,84
bei 3 Versuchstieren.

zu Tab. 9:

Versuch: Die Prostigminstimulation unter Atropinblockade ergibt einen
Mittelwert von $11,94 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 10,44
und einen
mittleren Fehler von M von 3,94
bei 7 Versuchstieren.

zu Tab. 10:

Versuch: Die Insulinstimulation unter Atropinblockade ergibt einen
Mittelwert von $49,89 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 26,53
und einen
mittleren Fehler von M von 9,38
bei 8 Versuchstieren.

zu Tab. 11:

Versuch: Die Tetrapeptidstimulation unter Atropinblockade ergibt einen
Mittelwert von $38,51 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 34,06
und einen
mittleren Fehler von M von 12,04
bei 8 Versuchstieren.

zu Tab. 12:

Versuch: Die Gastrinstimulation unter Atropinblockade ergibt einen
Mittelwert von $41,74 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
und einen
mittleren Fehler von M von 8,90
bei 9 Versuchstieren.
Standardabweichung 26,70

zu Tab. 13:

Versuch: Die Basalsekretion unter n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) ergibt einen
Mittelwert von $15,45 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 6,66
und einen
mittleren Fehler von M von 2,22
bei 9 Versuchstieren.

zu Tab. 14:

Versuch: Die Histaminstimulation unter n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) ergibt einen
Mittelwert von $7,41 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 3,22
und einen
mittleren Fehler von M von 1,07
bei 9 Versuchstieren.

zu Tab. 15:

Versuch: Die Prostiginstimulation unter n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) ergibt einen
Mittelwert von $8,29 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 7,79
und einen
mittleren Fehler von M von 2,60
bei 9 Versuchstieren.

zu Tab. 16:

Versuch. Die Insulinstimulation unter n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) ergibt einen
Mittelwert von $10,13 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 5,72
und einen
mittleren Fehler von M von 2,16
bei 7 Versuchstieren.

zu Tab. 17:

Versuch: Die Tetrapeptidstimulation unter n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) ergibt einen
Mittelwert von $1,59 \cdot 10^{-3}$ mval HCl,
eine Standardabweichung von 1,08
und einen
mittleren Fehler von M von 0,36
bei 9 Versuchstieren.

zu Tab. 18:

Zusammenstellung der Mittelwerte

In dieser Tabelle wurden die Mittelwerte für das Volumen, den Pepsingehalt und die pH-Werte neu aufgenommen. Die Mittelwerte des Säuregehaltes wurden aus den Tabellen 1 - 17 übernommen.

Bei der Betrachtung dieser Tabelle weisen sich drei Gruppen aus, und zwar:

Versuch 1 - 6 (reine Stimulierung)
Versuch 7 - 12 (unter Atropin) und
Versuch 13 - 17 (unter n-Butyl-Scopolamin).

Versuch 1 - 6 (reine Stimulierung) zeigt für das Volumen den niedrigsten Meßwert bei der

	Basalsekretion	(1,3 ml),	den höchsten
unter	Gastrin	(4,44 ml),	

Dazwischen liegen

Insulin	(3,45 ml),
Prostigmin	(3,5 ml),
Tetrapeptid	(3,68 ml),
Histamin	(3,78 ml).

Für Pepsin ergibt sich der niedrigste Wert wieder bei der

Basalsekretion	(434,7 E),
dann folgen steigend	
Prostigmin	(1257,7 E),
Insulin	(1315,2 E),
Gastrin	(1405,0 E),
Histamin	(1596,2 E)
und schließlich	
Tetrapeptid	(1735,9 E).

Die Bestimmung der

pH-Werte ergibt folgende Reihenfolge:

Basalsekretion	(2,1),
damit die geringste H^+-Ionenkonzentration, dann	
Tetrapeptid	(2,08),
Histamin	(1,72),
Insulin	(1,54),
Prostigmin	(1,40),
Gastrin	(1,17).

Für den

Gesamtsäuregehalt

Basalsekretion	$(25,60 \cdot 10^{-3}$ mval),
Tetrapeptid	$(94,97 \cdot 10^{-3}$ mval),
Histamin	$(109,21 \cdot 10^{-3}$ mval),
Insulin	$(156,19 \cdot 10^{-3}$ mval),
Prostigmin	$(169,65 \cdot 10^{-3}$ mval),
Gastrin	$(421,35 \cdot 10^{-3}$ mval).

Versuch 7 - 12 unter Atropin ergibt den höchsten Wert des

Volumens bei

Histamin	(2,7 ml),
Insulin	(1,15 ml),
dann folgen	
Gastrin	(1,09 ml),
Basalsekretion	(0,95 ml),
Tetrapeptid	(0,93 ml),
Prostigmin	(0,77 ml).

Für Pepsin ergibt sich jedoch die Folge

Histamin	(763,0 E),
Gastrin	(424,0 E),
Basalsekretion	(388,9 E),
Prostigmin	(354,2 E),
Insulin	(350,7 E),
Tetrapeptid	(139,1 E).

Die Messung der

pH-Werte ergibt folgende Verschiebung:

Insulin	(1,49),
Histamin	(1,56),
Gastrin	(1,57),
Basalsekretion	(1,69),
Tetrapeptid	(1,76),
Prostigmin	(2,19).

Die Säuremittelwertbestimmung ergibt die Folge

Histamin	($89{,}47 \cdot 10^{-3}$ mval),
Insulin	($49{,}89 \cdot 10^{-3}$ mval),
Gastrin	($41{,}74 \cdot 10^{-3}$ mval),
Tetrapeptid	($39{,}51 \cdot 10^{-3}$ mval),
Basalsekretion	($26{,}28 \cdot 10^{-3}$ mval),
Prostigmin	($11{,}94 \cdot 10^{-3}$ mval).

Versuch 13 - 17 ergibt unter n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) als Wirkung auf das

Volumen die Folge

Histamin	(1,47 ml),
Basalsekretion	(0,95 ml),
Prostigmin	(0,52 ml),
Insulin	(0,45 ml),
Tetrapeptid	(0,32 ml).

Für Pepsin:

Histamin	(475,9 E),
Basalsekretion	(403,2 E),
Insulin	(183,6 E),
Prostigmin	(160,3 E),
Tetrapeptid	(134,4 E).

Für die pH-Werte:

Tetrapeptid	(2,48),
Histamin	(2,40),
Prostigmin	(2,00),
Basalsekretion	(1,92),
Insulin	(1,79).

Für Säure:

Basalsekretion	($15{,}45 \cdot 10^{-3}$ mval),
Insulin	($10{,}13 \cdot 10^{-3}$ mval),
Prostigmin	($8{,}29 \cdot 10^{-3}$ mval),
Histamin	($7{,}41 \cdot 10^{-3}$ mval),
Tetrapeptid	($1{,}59 \cdot 10^{-3}$ mval).

Die nachfolgende Aufstellung weist in Prozenten die Verschiebungen innerhalb der Tabellen 1 - 17 und innerhalb der Zusammenstellung in Tabelle 18 mit Ausnahme der pH-Werte auf:

VOLUMEN

	Atropin	n-Butyl-Scopolamin	Differenz
Basalsekretion	73,1 %	73,1 %	0,0 %
Histamin	71,5 %	38,9 %	32,6 %
Prostigmin	22,0 %	14,9 %	7,1 %
Insulin	33,4 %	13,0 %	20,4 %
Tetrapeptid	25,3 %	8,7 %	16,6 %
Gastrin	24,6 %	---	---

PEPSIN

	Atropin	n-Butyl-Scopolamin	Differenz
Basalsekretion	89,5 %	92,8 %	- 3,3 %
Histamin	47,8 %	29,7 %	18,1 %
Prostigmin	28,2 %	12,8 %	15,4 %
Insulin	26,8 %	13,9 %	12,9 %
Tetrapeptid	8,03 %	7,75 %	0,28 %
Gastrin	3,2 %	---	---

SÄURE

	Atropin	n-Butyl-Scopolamin	Differenz
Basalsekretion	104,4 %	60,8 %	43,6 %
Histamin	81,5 %	67,7 %	13,8 %
Prostigmin	7,05 %	4,87 %	2,18 %
Insulin	31,9 %	6,5 %	25,4 %
Tetrapeptid	41,6 %	1,68 %	39,92 %
Gastrin	9,9 %	---	---

Mit 100 % wurde jeweils die Basalsekretion bzw. die entsprechende reine Stimulierung angenommen.

zu Tab. 20:

VOLUMEN

Tabelle 20 zeigt die Hemmung der stimulierten Magensekretion bezüglich des Volumens bei einer Bemessung von

1 bis 5 ml/6 h.

Bei der Basalsekretion, die zur Unterscheidung bei der Einwirkung von Atropin und n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) von besonderem Interesse ist, zeigt sich vollkommene Gleichheit in der Hemmung unter der angewandten Dosierung.

Bereits bei Histamin, wie folgend auch bei Prostigmin, Insulin und Tetrapeptid ergibt sich eine stärkere Hemmung durch n-Butyl-Scopolamin (Buscopan). Diese Wirkung des n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) ist in dieser Tabelle eindeutig und prägnant.

zu Tab. 21:

PEPSIN

Tabelle 21 zeigt die Hemmung der stimulierten Magensekretion bezüglich des Pepsins.

In der ersten Gruppe ist der Unterschied der beeinflussenden Pharmaka äußerst gering. Bei Histamin, Prostigmin und Insulin erweist sich n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) wieder ebenso wirksam wie in Tabelle 20. Bei Tetrapeptid ist vollkommene Wirkungsgleichheit vorhanden.

zu Tab. 22:

SÄURE

Diese Tabelle zeigt die Hemmung der stimulierten Säuresekretion des Magens.

Bereits in der ersten Säulengruppe - Basalsekretion - erweist sich n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) wirksamer als Atropin. Eine noch stärkere Hemmung zeigen die Säulengruppen für Histamin, insbesondere Prostigmin, weiterhin mit großem Abstand für Insulin und Tetrapeptid.

zu Tab. 23:

Tabelle 23 enthält die s_D - Werte und gibt die Möglichkeit, anschaulichst die Werte der Versuche 1 - 17 jeweils einzeln untereinander zu vergleichen. Diese Arbeit wurde erstellt, um eine Standardgültigkeit zu geben.

Das Ablesen geschieht jeweils von dem links genannten Versuch zu dem jeweils Gewünschten, den man in der oberen Reihe unter der bereits links voraus angegebenen Nummer findet. Die diagonale Leerspalte ist demzufolge das jeweilige Aufeinandertreffen des gleichen Versuches.

Die 289 Möglichkeiten, die diese Tabelle beinhaltet gestatten jede Variation der Betrachtung.

zu Tab. 24:

Diese Tabelle weist die t-Werte zu den Ergebnissen der Tabelle 23 auf. Die Tabellen 23 und 24 stellen letztlich die nicht statistisch gesicherten wie aber auch die statistisch signifikanten Werte dar.

Nachfolgend sind die t-Werte angeführt, die den Säulengruppen der Tabelle 22 entsprechen:

	$t_{1,2}$	$t_{1,2}$	$t_{2,3}$
1) Basalsekretion 2) Basalsekretion + Atropin 3) Basalsekretion + n-Butyl-Scopolamin	0,10	1,72	2,37
1) Histamin 2) Histamin + Atropin 3) Histamin + n-Butyl-Scopolamin	0,85	5,47	5,91
1) Prostigmin 2) Prostigmin + Atropin 3) Prostigmin + n-Butyl-Scopolamin	17,04	18,40	0,77
1) Insulin 2) Insulin + Atropin 3) Insulin + n-Butyl-Scopolamin	2,71	3,82	4,13
1) Tetrapeptid 2) Tetrapeptid + Atropin 3) Tetrapeptid + n-Butyl-Scopolamin	1,54	2,69	3,06

zu Tab. 25:

Tabelle 25 enthält analog der Tabelle 23 die s_D-Werte, allerdings unter Zugrundelegung einer anderen rechnerischen Formel, die wie folgt lautet

$$s_D = \sqrt{s^2 \left(\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}\right)}$$

wobei $$s^2 = \frac{n_a s_a^2 + n_b s_b^2}{n_a + n_b - 2}$$ ist.

Sie gibt gleichfalls die Möglichkeit die Ergebnisse der Versuche 1 - 17 jeweils einzeln untereinander zu vergleichen.
Das Ablesen geschieht in gleicher Weise wie bereits zu Tabelle 23 erklärt.

Wiederum enthält auch diese Tabelle 289 Möglichkeiten und gestattet demzufolge jede mögliche Variation.

zu Tab. 26:

In dieser Tabelle sind die t-Werte entsprechend der Tabelle 25 ausgewiesen. Auch hier sind wieder die statistisch gesicherten wie aber auch die statistisch signifikanten Werte enthalten.

Nachfolgend sind die t-Werte enthalten, die den Säulengruppen der Tabelle 22 entsprechen:

	$t_{1,2}$	$t_{1,3}$	$t_{2,3}$
1) Basalsekretion 2) Basalsekretion + Atropin 3) Basalsekretion + n-Butyl-Scopolamin	0,07	1,21	2,29
1) Histamin 2) Histamin + Atropin 3) Histamin + n-Butyl-Scopolamin	0,44	4,06	9,13
1) Prostigmin 2) Prostigmin + Atropin 3) Prostigmin + n-Butyl-Scopolamin	17,32	22,30	0,75
1) Insulin 2) Insulin + Atropin 3) Insulin + n-Butyl-Scopolamin	2,31	3,01	3,62
1) Tetrapeptid 2) Tetrapeptid + Atropin 3) Tetrapeptid + n-Butyl-Scopolamin	1,44	2,68	3,05

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß weitere Versuche mit größeren zeitlichen Unterschieden und unter verschiedenen Dosierungen noch weitere wissenschaftlich interessante Resultate bringen dürften.

BESPRECHUNG

Die experimentellen Versuche an Ratten zur Erklärung der Magensekretion wurden lange Zeit wegen angeblicher Nicht-Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf den Menschen abgelehnt (R. LAMBERT 1965). Zur Begründung führte man an daß Histamin bei üblicher Dosierung die Magensekretion der Ratte nicht stimuliert. Höhere Dosierungen haben jedoch den Beweis erbracht, daß der Einfluß des Histamin auf die Sekretion kontrollierbar vorhanden ist.

Der Einfluß von Pharmaka auf die Sekretionsleistungen und Ulcusentwicklungen des Magens der SHAY-Ratte wurde u a. auch von O. MÜNCHOW 1954 untersucht und nachgewiesen.

Unter Zugrundelegung der vorher erwähnten Erkenntnisse wurde auch diese Arbeit durchgeführt. Unsere Versuchspräparate wurden so dosiert, daß sich, umgerechnet auf das Körpergewicht, eine Relation von Ratte zu Mensch wie folgt ergab:

Histamin	:	Ratte	: Mensch	700 : 1
Prostigmin	:	"	: "	87 : 1
Insulin	:	"	: "	200 : 1
Atropin	:	"	: "	700 : 1
Buscopan	:	"	: "	350 : 1

Hierbei wurden die Angaben über die üblichen Dosierungen beim Menschen von G. KUSCHINSKY und H. LÜLLMANN (1966) und dem Deutschen Ärztekalender 1966 entnommen Zur Umrechnung wurde ein durchschnittliches Körpergewicht des Menschen von 70 kg angenommen.

Die Stimulierung der postganglonären (peripheren) Acetylcholinwirkung erbrachte eine kräftige Steigerung der Magensekretion. Als Stimulans wurde das indirekte Parasymoathomimetikum (Anticholinesterase) Prostigmin in der Dosierung 0,625 mg/kg angewandt. Prostigmin verringert durch Blockierung des Cholinesterase-Moleküls die Abbaugeschwindigkeit des Acetylcholins. Als Folge der prolongierten Acetylcholinwirkung resultierte bei den Versuchen eine kräftige Stimulierung der Magensekretion.

Zur cephalischen (vagalen) Stimulierung der Magensekretion wurde Alt-Insulin mit der Dosierung 3,75 E/kg verwandt. Die durch Insulinhypoglykaemie stimulierte Säuresekretion des Magens lag etwa 6-fach höher als die Werte der Basalsekretion.

Die stärkste Stimulation der Magensekretion wird durch Gastrin in hohen Dosen, 8 E/kg, erreicht; sie steigt auf das 17-fache der Basalsekretion an.

Eine ebenfalls sehr starke Stimulierung kann durch Tetrapeptid, die eigentlich wirksame Komponente des Gastrins (R.F. LICK und D. BALSER 1967), erzeugt werden.

1951 schlug F. HAFFNER vor, quaternäre Ammoniumverbindungen des Scopolamins herzustellen und pharmakologisch zu prüfen, da man nach einer dem Atropin ähnlichen Substanz suchte, die bei weniger und geringeren Nebenwirkungen (wie Mundtrockenheit, Tachykardie, Akkomodationsstörungen) eine bessere Spasmolyse bewirken sollte. Eine Verbindung, die diese an sie gestellten Forderungen erfüllte, war das n-Butyl-Scopolamin (Buscopan), das seither bei vielen Erkrankungen, die mit Spasmen der glatten Muskulatur einhergehen, mit gutem therapeutischem Erfolg eingesetzt wurde.

Der Wirkungsmechanismus des n-Butyl-Scopolamin (Buscopan), der dieser Spasmolyse zugrundeliegt, hat nichts mehr mit dem der Atropin-Scopolamin-Gruppe zu tun. Daher fehlen auch tierexperimentell und klinisch die bekannten Nebenerscheinungen der Atropin-Scopolamin-Reihe (H. ROSSMANN 1952).

Während Atropin die Wirkung des am parasympathischen Nervenende freigesetzten oder injizierten Acetylcholin auf das Erfolgsorgan durch kompetitive Hemmung des Rezeptors aufhebt, jedoch die cholinerge Übertragung in Ganglien und motorischen Endplatten durch die üblichen Dosierungen unbeeinflußt bleibt (G. KUSCHINSKY und H. LÜLLMANN 1966), gehört das n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) zu der Gruppe der sogenannten Ganglienblocker (H. WICK 1951). Dies bedeutet, daß es nicht den muskarinähnlichen Effekt, sondern die ganglienerregenden Wirkungen des Acetylcholin hemmt

Über die Wirkung des n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) auf den Intestinaltrakt wird von einigen Autoren berichtet: K. HEINKEL 1951; L. DEMLING, H. KINZLMEIER und N. HENNING 1952; F.E. SCHMENGLER und K. KÖSTER 1952; H. STAPP 1952, E.C. TEXTER, G.J. BAYLIN, W.C. LEGERTON und J.M. RUFFIN 1952, H.J. JAHN 1953, J.B. KIRSNER und

W.L. PALMER 1953; Y. IKEMI, H. KODAMA, M. EGASHIRA und S. GONDO 1956; R. MERTEN und W. FETSCHER 1956; H. MONGES und M. LEGRE 1961.

O.R. KLIMMER fand 1952, daß Hypersekretion und Hyperacidität durch n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) deutlich herabgesetzt wurden, die begleitende Obstipation meistens gleichfalls behoben wurde, auch manchmal dort, wo antacides Mischpulver nur geringen Erfolg hatte.

Die geringere Toxizität wird ebenfalls noch durch andere Arbeiten bestätigt: H. BROICHER 1953, H. OSADA, S. YAMAOKA und J. IIDA 1957.

Wie bereits beschrieben sind Ratten für gastro-physiologische Studien - bei entsprechender Präparation - die stimulierende und die inhibierende Substanz in weit höheren Dosen, bezogen auf das Körpergewicht, gegeben - bestens geeignet (R. LAMBERT 1965; R.F. LICK und Mitarb. 1967).

In diesem Zusammenhang sei nochmals erwähnt, daß bei den zugrundeliegenden, 6-stündigen Versuchen folgende Ergebnisse erzielt wurden: durch Histamin (direkte Stimulierung der Belegzelle), Prostigmin (Anticholinesterase), Insulin (Stimulierung der vagalen Phase der Magensekretion) und C-terminales Tetrapeptid (Gastrinwirkung) wurde jeweils, jeweils reproduzierbar, eine kräftige Stimulierung der Magensekretion erreicht. Mit Ausnahme des Histamins wirken alle Stimulantien über den postganglonären, peripheren Acetylcholinmechanismus.

Bekannte frühere Ergebnisse konnten hierdurch bestätigt werden, wonach Atropin den stimulatorischen Effekt dieser Substanzen mit Ausnahme dessen des Histamins hemmte (R.F. LICK und Mitarb. 1967). Die Ergebnisse zeigen weiterhin, Atropin blockiert kompetitiv das Rezeptorprotein, so daß die agonistisch wirkenden Stimulantien wie Prostigmin, Insulin und gastrinähnliches Tetrapeptid kein wirksames Acetylcholin mehr freisetzen können.

Demgegenüber steht die Histaminwirkung, wie auch aus zahlreichen anderen experimentellen Ergebnissen bekannt ist, weitaus weniger unter dem Einfluß des peripheren cholinergischen Systems (R.F. LICK und Mitarb. 1967). Die Hypothese, daß Histamin die letzte chemische Überträgersubstanz für alle stimulatorischen Reize, auch für das Gastrin, darstellt, wird durch zahlreiche Befunde gestützt, weil es bislang noch nicht gelungen ist, Histamin oder das histaminbildende Ferment, die spezifische Histidindekarboxylase, in der Magenschleimhaut in vivo zu

blockieren (E. L. BLAIR 1966).

Unter den gewählten Versuchsbedingungen gelang es nicht, durch Atropin die 6-Stunden-Basalsekretion signifikant zu beeinflussen; unter geringer Abnahme des Sekretionsvolumens nahm die Konzentration der sezernierten Säure zu.

Die noch bestehenden verschiedenen Hypothesen scheinen in einem Teil nach morphologischen Befunden von K. NUAIMI 1966 durch den Nachweis von Nervenfasern und Ganglien im Bereich der Funduszellen wie auch der vermuteten Gastrinzellen bewiesen zu sein. Demnach greifen die verwandten inhibitorischen Substanzen sowohl an den Fundusdrüsen als auch am Gastrinmechanismus an.

Die ausweislich starke Hemmung der histamininduzierten Sekretion durch n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) ist äußerst schwierig zu interpretieren, weil über die wechselseitigen Beziehungen zwischen intramuralem Nervensystem, Belegzellen und Histamin nur wenig bekannt ist. Nur weitere, spezielle Untersuchungen über den Mechanismus der Aktivierung der Beleg-, Haupt- und gastrinproduzierenden Zellen vermögen für die pharmakologische Beeinflußbarkeit der Magensekretion durch n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) weitere Aufschlüsse zu geben.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von 267 SHAY-Ratten-Versuchen wurde die Magensekretion in Bezug auf Volumen, Pepsin- und Säuresekretion ohne Beeinflussung und unter dem Einfluß verschiedener Pharmaka untersucht. Zur Stimulation wurden Histamin, Prostigmin, Alt-Insulin, Tetrapeptid und Gastrin, zur Hemmung Atropin und n.-Butyl-Scopolamin (Buscopan) verwandt.

Gegenüber Atropin hat sich n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) in der angegebenen Dosierung wirksamer gezeigt. Es konnte durchwegs eine stärkere Hemmung der Säuresekretion durch n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) erreicht werden. Die unterschiedliche Hemmung der Säuresekretion konnte teilweise statistisch gesichert werden. Der Vergleich der Ergebnisse der Versuche mit n.-Butyl-Scopolamin (Buscopan) und Atropin führt zu der Feststellung, daß in der vorliegenden Versuchsreihe die inhibitorische Wirkung des n-Butyl-Scopolamin (Buscopan) auf die Magensekretion die des Atropin übertrifft.

TABELLARISCHES MATERIAL
UND GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN

TABELLE 1

Versuch: BASALSEKRETION

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	1,1	27,8	30,58
2	1,1	14,7	16,17
3	0,6	20,4	12,24
4	1,1	4,62	5,08
5	0,7	1,3	0,91
6	1,5	41,5	62,25
7	2,5	0,07	0,17
8	2,3	39,6	91,08
9	1,6	37,8	60,48
10	0,6	22,0	13,20
11	1,0	3,11	3,11
12	2,0	15,0	30,00
13	1,4	0,89	1,25
14	1,5	22,5	33,75
15	1,7	24,7	41,99
16	1,0	25,8	25,80
17	0,7	15,8	11,06
18	1,3	25,2	32,76
19	0,6	24,1	14,46

Mittelwert M:	25,60
Standardabweichung s_x:	23,85
mittlerer Fehler von M s_M:	5,47

TABELLE 2

Versuch: HISTAMIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	5,5	9,27	50,98
2	3,0	23,5	70,50
3	2,6	39,6	102,96
4	2,3	32,0	73,60
5	2,9	26,4	76,56
6	6,5	31,2	202,80
7	2,3	35,1	80,73
8	3,8	47,8	181,64
9	3,2	2,0	6,40
10	3,4	37,8	128,52
11	1,5	29,8	44,70
12	3,1	35,1	108,81
13	3,2	9,27	29,66
14	6,0	39,6	237,60
15	7,4	32,8	242,72
		Mittelwert M:	109,21
		Standardabweichung s_x:	72,03
		mittlerer Fehler von M s_M:	18,60

TABELLE 3

Versuch: PROSTIGMIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	4,9	37,8	185,22
2	3,0	50,1	150,30
3	2,6	66,7	173,42
		Mittelwert M:	169,65
		Standardabweichung s_x:	14,50
		mittlerer Fehler von M s_M:	8,37

TABELLE 4

Versuch: INSULIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	5,6	76,9	430,64
2	4,6	66,7	306,82
3	2,4	31,2	74,88
4	3,2	20,4	65,28
5	3,1	23,5	72,85
6	3,2	41,5	132,80
7	2,0	18,6	37,20
8	3,1	20,4	63,24
9	3,9	47,8	186,42
10	3,4	56,4	191,76
	Mittelwert M:		156,19
	Standardabweichung s_x:		120,56
	mittlerer Fehler von M s_M:		38,13

TABELLE 5

Versuch: TETRAPEPTID

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	2,2	0,29	0,64
2	2,6	6,85	17,81
3	2,4	4,31	10,34
4	4,4	10,8	47,52
5	2,2	27,7	60,94
6	3,7	39,6	146,52
7	3,9	44,5	173,55
8	8,0	37,8	302,40
	Mittelwert M:		94,97
	Standardabweichung s_x:		98,29
	mittlerer Fehler von M s_M:		34,75

TABELLE 6

Versuch: GASTRIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	3,1	90,9	281,79
2	2,6	86,6	225,16
3	4,4	41,5	182,60
4	5,7	112,5	641,25
5	3,9	107,3	418,47
6	8,1	104,8	848,88
7	7,0	112,5	787,50
8	2,3	100,0	230,00
9	1,4	62,1	86,94
10	5,9	86,6	510,94
	Mittelwert M:		421,35
	Standardabweichung s_x:		252,32
	mittlerer Fehler von M s_M:		79,79

TABELLE 7

Versuch: BASALSEKRETION + ATROPIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	1,2	20,4	24,48
2	1,4	37,8	52,92
3	0,8	35,1	28,08
4	0,8	22,0	17,60
5	0,8	27,7	22,16
6	1,0	23,5	23,50
7	0,6	20,4	12,24
8	1,5	19,5	29,25
	Mittelwert M:		26,28
	Standardabweichung s_x:		11,30
	mittlerer Fehler von M s_M:		4,00

TABELLE 8

Versuch: HISTAMIN + ATROPIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	2,4	46,7	112,08
2	1,5	66,7	100,05
3	4,2	13,4	46,28
	Mittelwert M:		89,47
	Standardabweichung s_x:		23,98
	mittlerer Fehler von M s_M:		13,84

TABELLE 9

Versuch: PROSTIGMIN + ATROPIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	0,3	1,0	0,30
2	0,6	36,9	22,14
3	1,0	29,8	29,80
4	0,9	7,17	6,45
5	1,0	17,4	17,40
6	0,6	2,55	1,53
7	1,0	5,96	5,96
	Mittelwert M:		11,94
Standardabweichung	s Standardabweichung s_x:		10,44
	mittlerer Fehler von M s_M:		3,94

TABELLE 10

Versuch: INSULIN + ATROPIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	0,6	37,8	22,68
2	1,6	46,7	74,72
3	1,9	44,5	84,55
4	0,7	37,8	26,46
5	1,0	41,5	41,50
6	1,7	50,1	85,17
7	1,1	44,5	48,95
8	0,6	25,2	15,12
	Mittelwert M:		49,89
	Standardabweichung s_x:		26,53
	mittlerer Fehler von M s_M:		9,38

TABELLE 11

Versuch: TETRAPEPTID + ATROPIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	0,6	38,7	23,22
2	0,3	23,5	7,05
3	0,7	46,7	32,69
4	1,0	22,0	22,00
5	2,3	51,3	117,99
6	1,4	46,7	65,38
7	0,9	25,2	22,68
8	0,6	28,4	17,04
	Mittelwert M:		38,51
	Standardabweichung s_x:		34,06
	mittlerer Fehler von M s_M:		12,04

TABELLE 12

Versuch: GASTRIN + ATROPIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	1,3	30,5	39,65
2	0,6	30,5	18,30
3	1,3	46,7	60,71
4	2,1	45,6	95,76
5	0,4	16,6	6,64
6	0,9	29,1	26,19
7	0,7	28,4	19,88
8	1,4	47,8	66,92
9	1,1	37,8	41,58
	Mittelwert M:		41,74
	Standardabweichung s_x:		26,70
	mittlerer Fehler von M s_M:		8,90

TABELLE 13

Versuch: BASALSEKRETION + n-BUTYL-SCOPOLAMIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	1,0	20,4	20,40
2	1,1	9,27	10,20
3	1,0	5,07	5,07
4	1,1	7,34	8,07
5	1,2	20,4	24,48
6	1,0	17,4	17,40
7	0,8	29,8	23,84
8	1,0	18,6	18,60
9	0,5	22,0	11,0
	Mittelwert M:		15,45
	Standardabweichung s_x:		6,66
	mittlerer Fehler von M s_M:		2,22

TABELLE 14

Versuch: HISTAMIN + n-BUTYL- SCOPOLAMIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	2,0	5,07	10,14
2	1,1	4,62	5,08
3	2,1	5,18	10,88
4	0,7	4,02	2,81
5	1,5	4,96	7,44
6	1,4	4,73	6,62
7	2,1	6,39	13,42
8	1,2	4,31	5,17
9	1,1	4,62	5,08
	Mittelwert M:		7,41
	Standardabweichung s_x:		3,22
	mittlerer Fehler von M s_M:		1,07

TABELLE 15

Versuch: PROSTIGMIN + n-BUTYL-SCOPOLAMIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	0,72	9,95	7,16
2	0,45	13,1	5,89
3	0,27	12,8	3,46
4	0,32	11,1	3,55
5	0,56	14,3	8,01
6	0,50	3,38	1,69
7	0,71	41,5	29,46
8	0,59	11,9	7,02
9	0,60	14,0	8,40
	Mittelwert M:		8,29
	Standardabweichung s_x:		7,79
	mittlerer Fehler von M s_M:		2,60

TABELLE 16

Versuch: INSULIN + n-BUTYL-SCOPOLAMIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	0,32	37,8	12,10
2	0,49	37,8	18,52
3	0,45	37,8	17,01
4	0,51	12,2	6,22
5	0,83	12,2	10,13
6	0,39	12,2	4,76
7	0,18	12,2	2,20
	Mittelwert M:		10,13
	Standardabweichung s_x:		5,72
	mittlerer Fehler von M s_M:		2,16

TABELLE 17

Versuch: TETRAPEPTID + n-BUTYL-SCOPOLAMIN

Nr.	Volumen	mval/l	10^{-3} mval
1	0,2	10,6	2,12
2	0,25	10,6	2,65
3	0,35	10,6	3.71
4	0,38	1,76	0,67
5	0,27	1,76	0,48
6	0,23	1,76	0,40
7	0,41	3,53	1,45
8	0,2	3,53	0,71
9	0,61	3,53	2,15
	Mittelwert M:		1,59
	Standardabweichung s_x:		1,08
	mittlerer Fehler von M s_M:		0,36

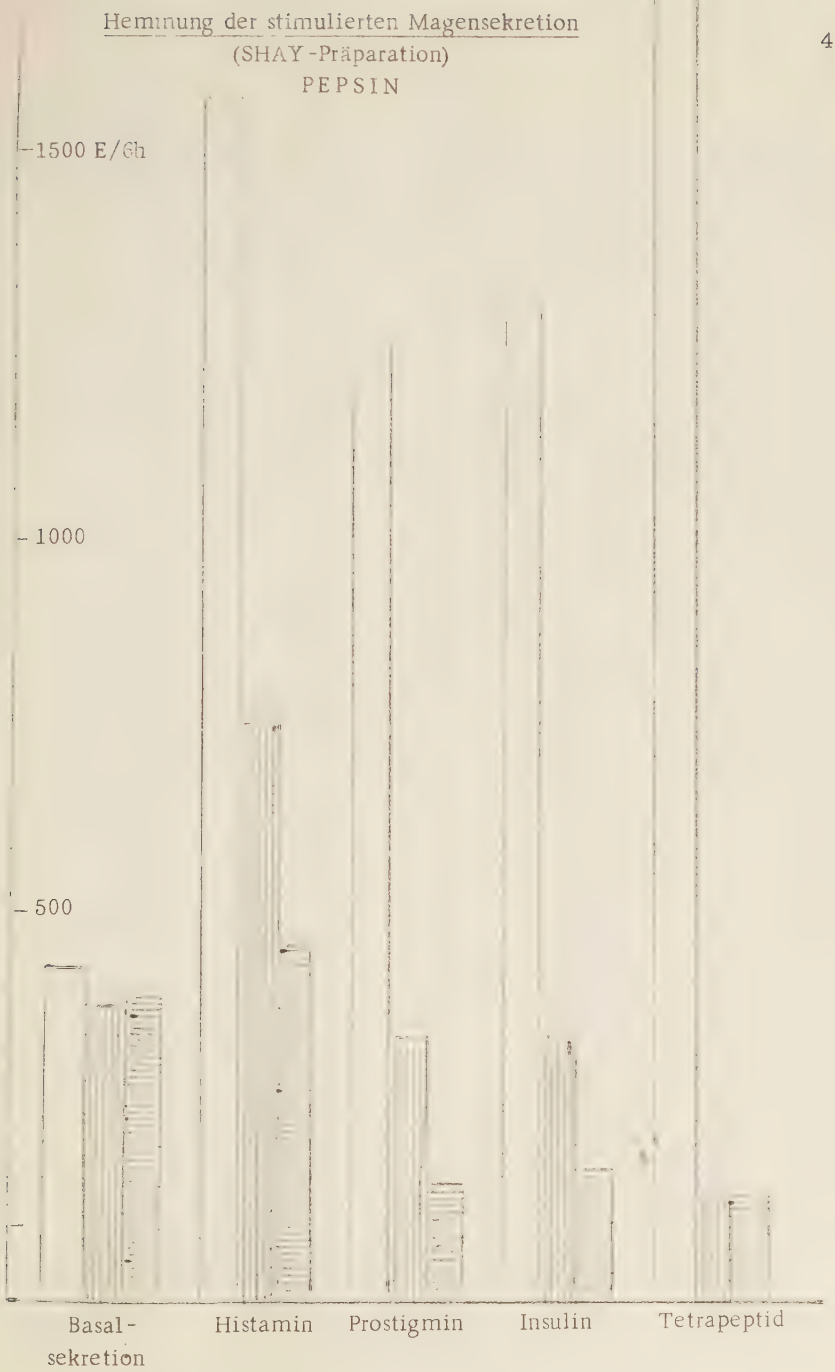
TABELLE 18

Zusammenstellung der MITTELWERTE

	Vol.	Pepsin	pH	10^{-3} mval
1) Basalsekretion	1,3	434,7	2,1	25,60
2) Histamin	3,78	1596,2	1,72	109,21
3) Prostigmin	3,5	1257,7	1,40	169,65
4) Insulin	3,45	1315,2	1,54	156,19
5) Tetrapeptid	3,68	1735,9	2,08	94,97
6) Gastrin	4,44	1405,0	1,17	421,35
7) Basalsekretion + Atropin	0,95	388,9	1,69	26,28
8) Histamin + Atropin	2,70	763,0	1,56	89,47
9) Prostigmin + Atropin	0,77	354,2	2,19	11,94
10) Insulin + Atropin	1,15	350,7	1,49	49,89
11) Tetrapeptid + Atropin	0,93	139,1	1,76	39,51
12) Gastrin + Atropin	1,09	424,0	1,57	41,74
13) Basalsekretion + n-Butyl-Scopolamin	0,95	403,2	1,92	15,45
14) Histamin + n-Butyl-Scopolamin	1,47	475,9	2,40	7,41
15) Prostigmin + n-Butyl-Scopolamin	0,52	160,3	2,00	8,29
16) Insulin + n-Butyl-Scopolamin	0,45	183,6	1,79	10,13
17) Tetrapeptid + n-Butyl-Scopolamin	0,32	134,4	2,48	1,59

Hemmung der stimulierten Magensekretion (SHAY-Präparation)

Hemmung der stimulierten Magensekretion
(SHAY-Präparation)
PEPSIN



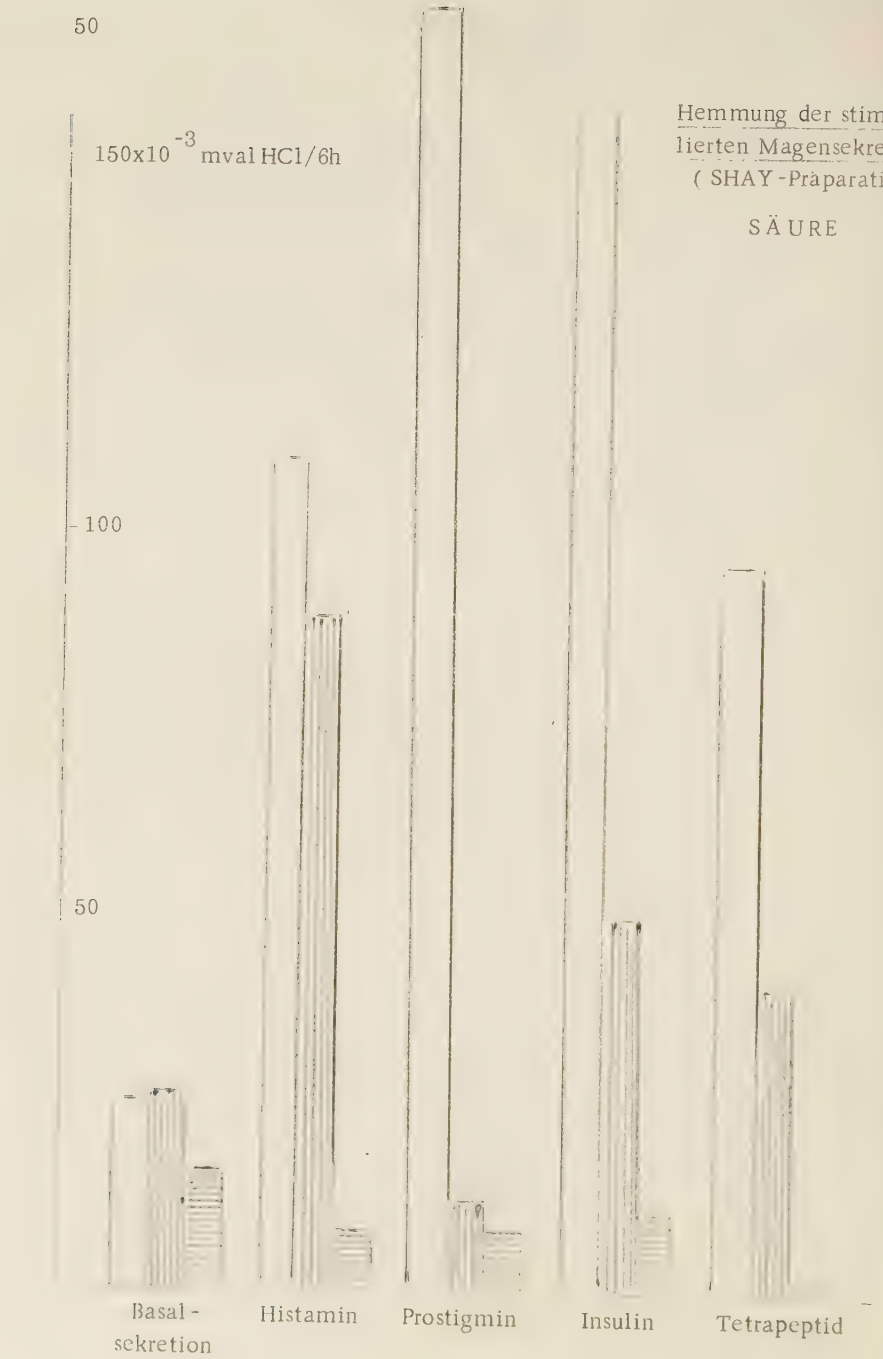

50
150x10 -3 mval HCl/6h
100
50
Hemmung der stimulierten Magensekretion
(SHAY-Präparation)
SÄURE
Basal-sekretion
Histamin
Prostigmin
Insulin
Tetrapeptid

TABELLE 23

Versuch	13	14	15	16	17
1) Basalsekretion	91	5,58	6,06	5,88	5,48
2) Histamin	73	18,63	18,78	18,72	18,60
3) Prostigmin	66	8,44	8,77	8,65	8,38
4) Insulin	19	38,14	38,21	38,19	38,13
5) Tetrapeptid	32	34,77	34,85	34,82	34,75
6) Gastrin	32	79,80	79,83	79,82	79,79
7) Basalsekretion + Atropin	57	4,14	4,77	4,54	4,01
8) Histamin + Atropin	02	13,88	14,08	14,01	13,85
9) Prostigmin + Atropin	53	4,09	4,72	4,50	3,96
10) Insulin + Atropin	64	9,44	9,73	9,63	9,39
11) Tetrapeptid + Atropi	25	12,09	12,32	12,23	12,05
12) Gastrin + Atropin	17	8,97	9,27	9,16	8,91
13) Basalsekretion + n-Butyl-Scopolamin		2,47	3,42	3,10	2,25
14) Histamin + n-Butyl-Scopolamin	47	--	2,81	2,41	1,13
15) Prostigmin + n-Butyl-Scopolamin	42	2,81	--	3,38	2,62
16) Insulin + n-Butyl-Scopolamin	10	2,41	3,38	--	2,19
17) Tetrapeptid + n-Butyl-Scopolamin	25	1,13	2,62	2,19	--

TABELLE 24

Versuch	13	14	15	16	17
1) Basalsekretion	,72	3,26	2,86	2,63	4,38
2) Histamin	,01	5,47	5,37	5,29	5,79
3) Prostigmin	,80	19,22	18,40	18,45	20,05
4) Insulin	,69	3,90	3,87	3,82	4,05
5) Tetrapeptid	,28	2,52	2,49	2,44	2,69
6) Gastrin	,09	5,19	5,17	5,15	5,26
7) Basalsekretion + Atropin	,37	4,56	3,77	3,55	6,15
8) Histamin + Atropin	,28	5,91	5,76	5,66	6,35
9) Prostigmin + Atropin	,78	1,11	0,77	0,40	2,61
10) Insulin + Atropin	,57	4,50	4,27	4,13	5,15
11) Tetrapeptid + Atropi	,88	2,57	2,45	2,32	3,06
12) Gastrin + Atropin	,87	3,83	3,61	3,45	4,51
13) Basalsekretion + n-Butyl-Scopolamin		3,26	2,09	1,72	6,16
14) Histamin + n-Butyl-Scopolamin	,26	--	0,32	1,13	5,14
15) Prostigmin + n-Butyl-Scopolamin	,09	0,32	--	0,54	2,56
16) Insulin + n-Butyl-Scopolamin	,72	1,13	0,54	--	3,90
17) Tetrapeptid + n-Butyl-Scopolamin	3.16	5,14	2,56	3,90	--

TABELLE 25

Versuch	13	14	15	16	17
1) Basalsekretion	40	8,29	8,46	9,48	8,26
2) Histamin	14	25,09	25,16	28,59	25,08
3) Prostigmin	77	5,67	7,23	7,15	5,34
4) Insulin	54	42,50	42,57	48,55	42,49
5) Tetrapeptid	97	34,90	35,00	39,96	34,88
6) Gastrin	94	88,92	88,95	101,54	88,92
7) Basalsekretion + Atropin	73	4,19	4,97	5,08	4,03
8) Histamin + Atropin	72	8,99	10,05	10,78	8,78
9) Prostigmin + Atropin	59	3,94	4,87	4,86	3,74
10) Insulin + Atropin	74	9,49	9,86	10,99	9,42
11) Tetrapeptid + Atropi	34	12,15	12,44	14,00	12,09
12) Gastrin + Atropin	73	9,51	9,83	10,98	9,45
13) Basalsekretion + n-Butyl-Scopolamin		2,62	3,63	3,38	2,39
14) Histamin + n-Butyl-Scopolamin	62	--	2,98	2,42	1,20
15) Prostigmin + n-ButylScopolamin	63	2,98	--	3,75	2,78
16) Insulin + n-Butyl-Scopolamin	38	2,42	3,75	--	2,08
17) Tetrapeptid + n-Butyl-Scopolamin	39	1,20	2,78	2,08	--

TABELLE 26

Versuch	3	14	15	16	17
1) Basalsekretion	21	2,20	2,05	1,63	2,9
2) Histamin	73	4,06	4,01	3,46	4,29
3) Prostigmin	78	28,60	22,30	22,30	31,47
4) Insulin	31	3,50	3,47	3,01	3,64
5) Tetrapeptid	27	2,51	2,48	2,12	2,68
6) Gastrin	56	4,66	4,64	4,05	4,72
7) Basalsekretion + Atropin	29	4,50	3,62	3,18	6,12
8) Histamin + Atropin	62	9,13	8,08	7,36	10,01
9) Prostigmin + Atropi	76	1,15	0,75	0,37	2,76
10) Insulin + Atropin	53	4,48	4,22	3,62	5,13
11) Tetrapeptid + Atrop	87	2,56	2,43	2,03	3,05
12) Gastrin + Atropin	70	3,61	3,40	2,88	4,25
13) Basalsekretion + n-Butyl-Scopolamin		3,08	1,97	1,58	5,81
14) Histamin + n-Butyl-Scopolamin	08	--	0,30	1,13	4,84
15) Prostigmin + n-Butyl-Scopolamin	97	0,30	--	0,49	2,41
16) Insulin + n-Butyl-Scopolamin	58	1,13	0,49	--	4,10
17) Tetrapeptid + n-Butyl-Scopolamin	81	4,84	2,41	4,10	--

Am Ende dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. F. HOLLE für sein Entgegenkommen, daß ich die Versuche in seiner Klinik durchführen durfte.

Für die Überlassung des Themas danke ich sehr Herrn Privatdozent Dr. R.F. LICK und seinen stets guten Rat, sowie auch für die Übernahme des Referates.

LITERATURVERZEICHNIS

Ärztekalender, Deutscher: 39. Jahrgang (1966)

BILLROTH, Th.: Wien. med. Wschr. 31, 161 (1881)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

BIRCHER, E.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 23, 249 (1931)

BLAIR, E.L.: The question of release of histamine by gastrin.
(zit. nach: GROSSMAN, M.J. 1966)

BROICHER, H.: Klin. Wschr. 31, 890 (1953)

DAVENPORT, H.W.: Physiology of the Digestive Tract 2nd ed
Year Book Med. Publ. Inc., Chicago (1966)

DAVIES, R.E.: Biol. Rev. 26, 87 (1951)
(zit. nach: REIN, H., SCHNEIDER, M. 1960)

DEMLING, L., KINZLMEIER, H., HENNING, N.:
Gastroenterologie 78, 269 (1952)

DRAGSTEDT, L.R., OWENS, F.M. jr.:
Proc. soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 53, 152 (1943)

EBERLE, J.N.: Physiologie der Verdauung nach Versuchen auf natürlichem und künstlichem Wege.
Ettlinger'sche Verlagsbuchhandlung, Würzburg (1834)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

EDKINS, J.S.: Proc. roy. Soc. B 76, 376 (1905)

GREGORY, R.A., TRACY, H.J.:
Gut 5, 103 (1964)

GREGORY, R.A., TRACY, H.J.:
Nature (Lond.) 209, 583 (1966)

GROSSMAN, M.J.: Gastrin. Proceedings of a conference.
Univ. of Calif. Press, Berkeley and Los Angeles
(1966)

HAFFNER, F.: (zit. nach: WICK, H. 1951)

HART, W.: Ztschr. für Gastroenterologie 4, 324 (1966)

HART, W., LICK, R.F.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 303, 333 (1963)

HASELOFF, O.W., HOFFMANN, H.J.:
Kleines Lehrbuch der Statistik. 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Walter de Gruyter und Co., Berlin (1965)

HEINKEL, K.: Dtsch. Ztschr. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 11, 180 (1951)

HOLLE, F., HART, W.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 309, 205 (1965)

HOLLE, F., HART, W.: Med. Klin. 62, 441 (1967)

HOSEMANN, H.: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1949)

IKEMI, Y., KODAMA, H., EGASHIRA, M., GONDO, S.:
Jap. J. Clin. Exp. Med. 33, 903 (1956)

JAHN, H.J.: Ther. Gegenw. 92, 301 (1953)

KAY, A.W.: Brit. M. J. 2, 77 (1953)

KIRSNER, J.B., PALMER, W.L.:
J. Amer. med. Ass. 151, 798 (1953)

KLIMMER, O.R.: Dtsch. med. J. 3, 120 (1952)

KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966)

LAMBERT, R.: Surgery of the Digestive System in the Rat. Charles C. Thomas Publisher, Springfield/Illinois, USA (1965)

LICK, R.F., BRÜCKNER, W., BECK, O., HART, W.:
Med.Klin. 62, 414 (1967)

LICK, R.F., BALSER, D.: Die Geschichte der angewandten Magenphysiologie.
Wiss.Beiblatt zur Mat.Med. Nordmark 60 (1967)

LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure, 4. unveränderte Auflage, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart (1964)

MERTEN, R., FETSCHER, W.: Klin. Wschr. 34, 45 (1956)

MONGES, H., LEGRE, M.: Sem. Ther. 6, 542 (1961)

MÜNCHOW, O.: Arzneimittelforsch. 9, 341 (1954)

NORTHROP, J.H.: Crystalline pepsin
1) Isolation and tests of purity. J. Gen. Physiol. 13 : 739 (1930)
(zit. nach/ LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

NUAIMI, K.: Discussion.
(zit. nach: GROSSMAN, M.J. 1966)

OSADA, H., YAMAOKA, S., IIDA, J.: Clin. Gastroenterolog. 5, 329 (1957)

PAVLOV, I.P., SCHUMOVA-SIMANOWSKAJA, O.E.: Die Innervation der Magendrüsen beim Hund. Zbl. Physiol. 3, 113 (1889)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

POPIELSKI, L.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 178, 214 (1919)

PROUT, W.: On the nature of the acid and saline matters usually existing in the stomachs of animals. Phil. Trans. B, 45 (1824)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

REAUMUR, R.A.F. de: Sur la digestion des oiseaux. Mém. Acad. Sci. 266 (1752)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

REIN, H., SCHNEIDER, M.: Physiologie des Menschen, 13./14. neubearbeitete Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Göttingen - Heidelberg (1960)

ROSSMANN, H.: Dtsch. med. J. 3, 485 (1952)

RUDICK, J., HUTCHISON, J.S.F.:
The Lancet, pp 579 (1964)

RYDYGIER, L.: Zbl. Chir. 9, 198 (1882)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

RYDYGIER, L.: Przegl. lek. Kraków 23, 249 (1884)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

SCHMENGLER, F.E., KÖSTER, K.:
Med.Klin. 47, 121 (1952)

SCHNEIDER, G.: Aufgabensammlung zur statistischen Methodenlehre, 6. durchgesehene Auflage
Manuskript der Universität München (1961)

SCHWANN, Th.: Arch. Anat., Physiol. und wiss. Med. (herausgegeb. J. Müller) 90 (1836)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

SCHWANN, Th.: Ann. Physik und Chemie 38, 358 (1836)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

SHAY, H.S., KOMAROV, S.A., FELS, S.S., MERANZE, D., GRUENSTEIN, M., SIPLET, H.:
Gastroenterology 5, 43 (1945)

SHAY, H.S., SUN, D.C., GRUENSTEIN, M.:
Gastroenterology 26, 906 (1954)

SPALLANZANI, L.: Dissertazioni Di Fisica Animale, E Vegetabile,
Presso La Societa Tipografica, Modena (1780)
(zit. nach: LICK, R.F., BALSER, D. 1967)

STAPP, H.: Medizinische 324 (1952)

STAVNEY, L.S., KATO, T., SAUVAGE, L.R., CHAPMAN, N.D., HARKINS, H.N., NYHUS, L.M.:
Surg., Gynec. and Obst. 118, 1269 (1964)

TEXTER, E.C., BAYLIN, G.J., LEGERTON, C.W., RUFFIN, J.M.:
Amer. J. Med. Sc. 224, 612 (1952)

Thesaurum sanitatis Autor unbekannt. 2. verbesserte Auflage
Frankfurt (1719)

THORWALD, J.: Macht und Geheimnis der frühen Ärzte. Droemersche Verlagsanstalt Th. Knaur Nachf. München - Zürich (1962)

WICK, H.: Arch. exper. Path. und Pharmakol. 213, 485 (1951)

LEBENSLAUF

Am 30.8.1940 wurde ich, Karin Blum, als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Ludwig Blum und seiner Ehefrau Irma, geb. Genz, in Darmstadt geboren.

Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Darmstadt-Eberstadt; von 1950 bis 1955 die Ursulinenschule, Realgymnasium für Mädchen, in Darmstadt. Im Anschluß daran war ich Schülerin des Staatl. Landschulheimes Marquartstein, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.
Danach begann ich im Winter 1960 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Medizin. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung studierte ich je ein Semester an den Universitäten Wien und Innsbruck, um anschließend mein Studium in München zu beenden.

Während der Semesterferien famulierte ich in dem Kreiskrankenhaus Prien am Chiemsee; in dem Städt. Loreto-Krankenhaus in Rosenheim; in dem Krankenhaus Apostolos Pavlos in Athen, Griechenland.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 8.8.1966 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.
Von Oktober 1966 bis April 1967 war ich als Medizinalassistentin an der Chirurgischen Poliklinik der Universität München, seit Oktober 1967 bin ich im Kreiskrankenhaus Neuötting tätig.